



①9 **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENTAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 195 40 642 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 K 31/445
A 61 K 31/495
A 61 K 31/54
A 61 K 31/52
A 61 K 31/505

②1 Aktenzeichen: 195 40 642.7
②2 Anmeldetag: 1. 11. 95
④3 Offenlegungstag: 7. 5. 97

DE 195 40 642 A 1

⑦1 Anmelder:
Stief, Christian Georg, Priv. Doz. Dr.med., 30966
Hemmingen, DE

⑦2 Erfinder:
Antrag auf Teilnichtnennung
Truß, Michael Carsten, Dr.med., 30175 Hannover,
DE; Ückert, Stephan, 30827 Garbsen, DE; Jonas,
Udo, Prof. Dr.med., 30175 Hannover, DE

⑤4 Verwendung von Inhibitoren der Phosphodiesterase bei der Behandlung von Prostataerkrankungen

⑤7 Die Erfindung betrifft die Verwendung von Inhibitoren der Phosphodiesterase I, IV und V zur Prophylaxe und bei der Behandlung von Prostataerkrankungen, insbesondere die Verwendung von Vinpocetin, Trifluoperazin, Phenoxybenzamin, Imipramin, 8-Methoxymethyl-isobutylmethyl-xanthin und 2-O-propoxyphenyl-8-azapurin-6 (M&B 22948), Zaprinast, Rolipram, Denbufyllin, RO 20-1724, Zardaverin, Etazolol, EMD 54622, ORG 30029, ICI 163197, Dipyridamol, Zaprinast, MY 5445, E 4021, E 4701, ER 21355, FPL- 55712, Quinazoline und ihre Trimethoxyderivate, Pyrazolopyrimidone oder deren verträgliche Salze durch lokale und systemische Applikation.

DE 195 40 642 A 1

Die Prostata ist ein ca. kastaniengroßes Organ, welches bei Männern den Hals des Blasenausgangs umschließt. Bei 50% der Männer über 50 Jahre kommt es zu einem gutartigen Wachstum der Prostata, welches zu erheblichen Schwierigkeiten bei der Miktion bis hin zum Harnverhalt führen kann und das behandlungspflichtig ist. Die meisten der betroffenen Patienten müssen mittels chirurgischer Verfahren behandelt werden.

Bei der Entstehung der gutartigen Prostatavergrößerung (benigne Prostatahyperplasie, BPH) nehmen die drüsigen Anteile der Prostata um das Doppelte, die muskulären und bindegewebigen Anteile um das Vierfache zu (Christmas and Kirby, W J Urol 9: 36—40, 1991). Da diese Muskelzellen einen großen Anteil am Gesamtprostatagewebe (mind. 35%) einnehmen, kann mittels pharmakologisch induzierter Erschlaffung dieser Muskelzellen eine deutliche Verbesserung der Miktion erzielt werden (Hedlund and Andersson, J. Urol 130: 275—278, 1983). Die bislang verwendeten Substanzen gehörten zumeist der Gruppe der Alpha-Rezeptorenblocker (Lepor et al., J. Urol. 143: 267, 1990) an oder sie griffen in die hormonelle Regulation der Prostata ein (Kirby and Christmas, W. J. Urol., 9: 41—44, 1991); diese medikamentösen Behandlungen zeichneten sich entweder durch eine sehr geringe Wirksamkeit, einen langsamen Wirkeintritt oder deutliche Nebenwirkungen, bzw. eine Kombination dieser Effekte, aus.

Aus diesem Grund haben wir ein völlig anderes pharmakologisches Wirkprinzip, nämlich die Beeinflussung eines Schlüsselenzyms innerhalb der glatten Muskelzellen der Prostata, der Phosphodiesterase, untersucht.

Die physiologische Informationsübertragung zur Relaxation (Erschlaffung) glatter Muskelzellen wird durch Überträgerstoffe des Blutes (Hormone) oder der Nerven (Neurotransmitter) bewirkt. Diese Überträgerstoffe und Neurotransmitter bewirken innerhalb der glatten Muskelzelle einen Anstieg der zyklischen Nukleotide "zyklisches Adenosinmonophosphat" (cAMP) und "zyklisches Guanosinmonophosphat" (cGMP), was eine Relaxation zur Folge hat. cAMP und cGMP wiederum werden durch Phosphodiesterasen (PDE) abgebaut. Inhibitoren der PDE wiederum vermindern den Abbau von cAMP und cGMP, was zu einem Anstieg dieser Moleküle innerhalb der Zelle und dadurch zu einer Relaxation der glatten Muskelzelle führt. Dieser Wirkungsmechanismus ist beispielsweise von CD Nicholson C. D., R. A. Challiss und M. Shahid: Trends Pharmacol. Sci., 12 (1991) 19—27, C. D. Nicholson und M. Shahid M.: Pulm. Pharmacol. 7(1) (1994) 1—17 und T. J. Torphy et al.: J. Pharmacol Exp. Ther. 265(3) (1993) 1213—23 beschrieben.

Aus diesen Veröffentlichungen sowie aus W. J. Thompson: Pharmacol. Ther. 51 (1991) 13-33 und Beavo J. in: J. Beavo und M. D. Housley (Hrsg.): Cyclic nucleotide phosphodiesterases: Structure, regulation and drug action, Chichester, New York-Brisbane-Toronto-Singapore, Wiley, 1990: 3—15 ist weiterhin eine Unterscheidung der PDE in verschiedene Unteresterasen, die spezifischen Phosphodiesterasen (sPDE), bekannt. Dabei wird in fünf verschiedene sPDE unterschieden, die in den einzelnen Organen und Organsystemen unterschiedlich verteilt sind und je nach Verteilung eine verschieden starke Wirksamkeit besitzen. In den genannten Veröffentlichungen wird auch das Vorkommen der verschiedenen Isoenzyme in diversen Geweben diskutiert.

Einen interessanten Ansatzpunkt für den Einsatz

PDE Isoenzym-selektiver Inhibitoren stellt der untere Harntrakt dar, da die medikamentöse Therapie von Prostatafunktionsstörungen mit herkömmlichen Substanzen häufig wenig effektiv sowie nebenwirkungsreich ist. Eine gezielte Beeinflussung der Prostatamuskulatur durch Inhibition eines funktionell wichtigen sPDE-Isoenzyms scheint daher herkömmlichen Therapiemodalitäten überlegen zu sein.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß der sPDE I, der sPDE IV und der sPDE V in der menschlichen Prostatamuskulatur eine besondere Bedeutung zukommt: Nach Durchführung einer Q-Sepharose Chromatographie fand sich ein typisches des menschlichen Prostatagewebes, welches die Anwesenheit der PDE-Isoformen I, IV und V zeigt (Abb. 1). Eine gezielte Hemmung dieser Isoenzyme führt bereits bei Applikation geringster Dosierungen eines spezifischen Inhibitors zur Relaxation der Prostatamuskulatur, ohne daß nennenswerte Effekte an anderen Organenstreifen, insbesondere an Gefäßen, zu beobachten waren. Sie besitzen daher eine hervorragende Wirksamkeit bei der Behandlung von Prostataerkrankungen.

Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung von spezifischen Inhibitoren der sPDE I, der sPDE IV und der sPDE V zur Prophylaxe und zur Behandlung von Prostataerkrankungen, insbesondere der benignen Prostatahyperplasie, der sogenannten Urge-Symptomatik (Drangsymptomatik), der Pollakisurie (häufiges Wasserlassen), der Nykturie (nächtliches Wasserlassen), des abgeschwächten Harnstrahls, der Urge-Inkontinenz (Dranginkontinenz, unwillkürlicher Urinabgang), des Prostatismus und Instabilitäten der Harnblasenmuskulatur und die Verwendung der Inhibitoren zur Herstellung zu diesem Zweck geeigneter Arzneimittel sowie sPDE I, IV und V-Inhibitoren enthaltende Arzneimittel für die genannten Aufgaben.

Bevorzugte selektive Inhibitoren der PDE I, IV und V sind:

- 1) Vinpocetin: Ethyl apovincamin-22-oat
- 2) Trifluoperazin (10-[3-(4-Methyl-1-piperazinyl)propyl]-2-trifluormethylphenolthiazin
- 3) Phenoxybenzamin: N-Benzyl-N-(2-chloret-hyl)-1-methyl-2-phenoxyethylamin
- 4) Imipramin: 3-(10, 11-Dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-yl)-N,N-hylpropylamin
- 5) 8-Methoxymethyl-isobutylmethyl-xanthin
- 6) 2-O-Prnpoxyphenyl-8-azapurin-6 (M&B 22948)
- 7) Zaprinas
- 8) Rolipram
- 9) Denbufyllin
- 10) RO 20-1724
- 11) Zardaverin
- 12) Etazolot
- 13) EMD 54622
- 14) ORG 30029
- 15) ICI 163197
- 16) Dipyridamol
- 17) Zaprinas
- 18) MY 5445
- 19) E 4021
- 20) E 4701
- 21) ER 21355
- 22) FPL—55712
- 23) Quinazoline und ihre Trimethoxydenvate
- 24) Pyrazolopyrimidone

sowie deren pharmakologisch verträglichen Salze.

Die pharmakologisch verträglichen Salze werden in ähnlicher Weise durch Neutralisation der Basen mit anorganischen oder organischen Säuren erhalten. Als anorganische Säuren kommen zum Beispiel Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Bromwasserstoffsäure, als organische Säuren zum Beispiel Carbon-, Sulfo- oder Sulfonsäuren wie Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Malonsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Gerbsäure, Succinsäure, Alginsäure, Benzoesäure, 2-Phenoxybenzoesäure, 2-Acetoxybenzoesäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Salicylsäure, 3-Aminosalicylsäure, Ascorbinsäure, Embonsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Oxalsäure, Aminosäuren, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Ethan-1,2-disulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 4-Methylbenzolsulfonsäure oder Naphthalin-2-sulfonsäure in Frage.

Zur Herstellung der Arzneimittel wird neben den üblichen Hilfsmitteln, Träger- und Zusatzstoffen eine wirksamen Dosis der Inhibitoren der sPDE I, IV oder V oder deren Salze zur Behandlung der genannten Erkrankungen verwendet. Die Dosierung ist abhängig von Spezies, Körpergewicht, Alter, individuellem Zustand und Applikationsart.

Als Applikationsformen kommen orale, intravenöse, transdermale, subcutane und intravesikale Zubereitungen in Frage. Letztere sind vor allem Lösungen und Zubereitungen wie sie auch für die parenterale Applikation Anwendung finden.

Zubereitungen zur parenteralen Applikation enthalten 0,15 µg bis 1 mg, bevorzugt 5 bis 500 µg der Verbindungen der allgemeinen Formel II pro Doseinheit und können in separaten Doseinheitsformen wie z. B. Ampullen oder Vials vorliegen. Vorzugsweise werden Lösungen des Wirkstoffes verwendet, bevorzugt wäßrige Lösungen und vor allem isotonische Lösungen, aber auch Suspensionen. Diese Injektionsformen können als Fertigpräparat zur Verfügung gestellt worden oder erst direkt vor der Anwendung durch Mischen der wirksamen Verbindung, zum Beispiel des Lyophilisats, gegebenenfalls mit weiteren festen Trägerstoffen, mit dem gewünschten Lösungs- oder Suspensionsmittel zubereitet werden.

Zur oralen Anwendung kommen die üblichen galenischen Zubereitungsformen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, dispergierbare Pulver, Granulate, wäßrige oder ölige Suspensionen, Sirupe, Säfte oder Tropfen.

Feste Arzneiformen können inerte Hilfs- und -Trägerstoffe enthalten, wie z. B. Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat, Lactose, Stärke, Mannit, Alginate, Gelatine, Guar-gummi, Magnesium- oder Aluminiumstearat, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, Silikonöl, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar oder pflanzliche oder tierische Fette und Öle, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyäthylenglykol); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls zusätzliche Geschmacks- und/oder Süßstoffe enthalten.

Flüssige Arzneiformen können sterilisiert sein und/oder gegebenenfalls Hilfsstoffe wie Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Netzmittel, Penetrationsmittel, Emulgatoren, Spreitmittel, Lösungsvermittler, Salze zur Regelung des osmotischen Drucks oder zur Pufferung und/oder Viskositätsregulatoren enthalten.

Derartige Zusätze sind zum Beispiel Tartrat- und Citrat-Puffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Äthylendiamintetraessigsäure und deren nicht-toxische Salze). Zur Regelung der Viskosität kommen hochmolekulare

Polymere in Frage wie beispielsweise flüssiges Polyethylenoxid, Carboxymethylcellulosen, Polyvinylpyrrolidone, Dextrane oder Gelatine. Feste Trägerstoffe sind zum Beispiel Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyäthylenglykol).

Ölige Suspensionen für parenterale oder topische (in diesem Falle intravesikale) Anwendungen können vegetabile synthetische oder semisynthetische Öle wie beispielsweise flüssige Fettsäureester mit jeweils 8 bis 22 C-Atomen in den Fettsäureketten, zum Beispiel Palmitin-, Laurin-, Tridecyl-, Margaritin-, Stearin-, Arachin-, Myristin-, Behen-, Pentadecyl-, Linol-, Elaidin-, Bräsidin-, Eruca- oder Ölsäure, die mit ein- bis dreiwertigen Alkoholen mit 1 bis 6 C-Atomen wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Pentanol oder deren Isomere, Glycol oder Glycerol verestert sein. Derartige Fettsäureester sind beispielsweise handelsübliche Miglyole, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, PEG 6-Caprinsäure, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen, Polyoxyethylenglyceroltrioleate, Ethyloleat, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbüzeldrüsenfett, Kokosfettsäure-Isopropylester, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Milchsäureethylester, Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, Polyolfettsäureester u. a. Ebenso geeignet sind Silikonöle verschiedener Viskosität oder Fettalkohole wie Isotridexylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-Alkohol oder Oleylalkohol, Fettsäuren wie beispielsweise Ölsäure. Weiterhin können vegetabile Öle wie Rizinusöl, Mandelöl, Olivenöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Erdnußöl oder Sojabohnenöl Verwendung finden. Die genannten Stoffe haben zudem die Eigenschaften eines Spreitmittels, das heißt es erfolgt eine besonders gute Verteilung auf der Haut.

Als Lösungsmittel, Gelbildner und Lösungsvermittler kommen in Frage Wasser oder mit Wasser mischbare Lösungsmittel. Geeignet sind zum Beispiel Alkohole wie beispielsweise Ethanol oder Isopropylalkohol, Benzylalkohol, 2-Octyldodecanol, Polyäthylenglykole, Phthalate, Adipate, Propylenglykol, Glycerin, Di- oder Tripropylenglykol, Wachse, Methylcellosolve, Cellosolve, Ester, Morpholine, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Cyclohexanon etc.

Als Filmbildner können Celluloseether verwendet werden, die sich sowohl in Wasser als auch in organischen Lösungsmitteln lösen bzw. anquellen können und nach dem Trocknen eine Art Film bilden, wie beispielsweise Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose, Ethylcellulose oder lösliche Stärken.

Mischformen zwischen Gel- und Filmbildnern sind durchaus ebenfalls möglich. Hier kommen vor allem ionische Makromoleküle zur Anwendung, wie z. B. Natriumcarboxymethylcellulose, Polyacrylsäure, Polymethacrylsäure und deren Salze, Natriumamyllopektinsemiglykolat, Alginsäure oder Propylenglykolalginat als Natriumsalz, Gummi arabicum, Xanthan-Gummi, Guar-Gummi oder Carrageenan.

Als weitere Formulierungshilfsmittel können eingesetzt werden: Glycerin, Paraffin unterschiedlicher Viskosität, Triethanolamin, Collagen, Allantoin, Novantolsäure, Parfümöle.

Auch die Verwendung von Tensiden, Emulgatoren oder Netzmitteln kann zur Formulierung notwendig sein, wie zum Beispiel von NaLaurylsulfat, Fettalkoho-

lethersulfaten, Di-Na—N-lauryl-β-iminodipropionat, polyoxyethyliertes Rizinusöl oder Sorbitan-Monooleat, Sorbitan-Monostearat, Cetylalkohol, Lecithin, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylenstearat, Alkylphenolpolyglykoether; Cetyltrimethylammoniumchlorid oder Mono-/Dialkylpolyglykoetherorthophosphorsäure-monoethanolaminsalze.

Stabilisatoren wie Montmorillonite oder kolloidale Kieselsäuren zur Stabilisierung von Emulsionen oder zur Verhinderung des Abbaus der aktiven Substanzen wie Antioxidantien, beispielsweise Tocopherole oder Butylhydroxyanisol, oder Konservierungsmittel, wie p-Hydroxybenzoesäureester, können ebenfalls zur Zubereitung der gewünschten Formulierungen gegebenenfalls erforderlich sein.

Zur Förderung der Penetration enthalten intravesikale Formulierungen vorzugsweise organische, gut verträgliche Lösungsmittel wie Ethanol, Methylpyrrolidon, Polyethylenglykol, Oleylalkohol, Octanol, Linolsäure, Triacetin, Propylenglykol, Glycerin, Solketal oder Dimethylsulfoxid.

Die Herstellung, Abfüllung und die Verschließung der Präparate erfolgt unter den üblichen antimikrobiellen und aseptischen Bedingungen. Auch für topischen beziehungsweise transdermalen Einsatz erfolgt eine Abpackung möglichst in separaten Dosiseinheiten zur Erleichterung der Handhabung, auch hier wie bei parenteralen Formen gegebenenfalls aus Stabilitätsgründen durch separate Abpackung der Wirkstoffe beziehungsweise deren Kombinationen als Lyophilisat, gegebenenfalls mit festen Trägerstoffen, und den erforderlichen Lösungsmitteln etc.

Beispiel 1

Injektionslösung

50 mg Vinpocetin werden mit 750 mg NaCl in destilliertem Wasser gelöst, mit 1 N HCl auf pH 3,7 eingestellt und mit destilliertem Wasser auf 100 ml aufgefüllt und in 0,5 ml-Ampullen abgepackt.

Beispiel 2

Lösung zur topischen Applikation

Auf 590 mg Vinpocetin, 2 ml Isopropylmyristat und 10 ml Ethanol wird eine Lösung zur topischen Applikation bereitet und zu Dosiseinheiten von jeweils 2 ml abgepackt.

Die Wirksamkeit der Arzneimittel für die erfindungsgemäße Lehre wird durch folgende pharmakologischen Untersuchungen belegt:

Frisch bei der Operation entnommenes humanes Prostatagewebe wird in kleine Streifen geschnitten (ca. 3 × 3 × 6 mm). Diese werden dann in ein Bad mit einer Nährlösung installiert, die das Überleben der Organstreifen gewährleistet. Durch ein Ankoppeln der Organstreifen an einen Meßfühler können Längen- und Kraftveränderungen des Organstreifens registriert werden und so Wirkungen von Medikamenten, die in die Organbad-Nährlösung gegeben werden, anhand der Längen- und Kraftveränderung (Zu- oder Abnahme) des Organstreifens untersucht werden. Zu Versuchsbeginn werden die Organstreifen mit einem hierzu geeigneten Standardmedikament (z. B. Carbachol) kontrahiert. Nach eingetretener Kontraktion der Organstreifen wird nun in ansteigender Dosierung (10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} etc.

mol/l) ein Inhibitor einer spezifischen Phosphodiesterase in die Organbadlösung gegeben und die dadurch ausgelöste Relaxation gemessen. Die gewonnenen Ergebnisse sind auf den Gesamtorganismus im wesentlichen übertragbar, da humanes Gewebe verwandt wurde und die untersuchten Stoffwechselvorgänge im Gesamtorganismus schneller ablaufen und daher die Medikamente noch schneller wirken. In diesen Untersuchungen zeigten sich die Inhibitoren der PDE I, IV und V als am stärksten auf Prostatagewebe relaxierend wirksam.

Der Nachweis, ob eine Verbindung für den erfindungsgemäßen Zweck geeignet ist, d. h. ein Inhibitor der sPDE I, IV oder V ist, erfolgt nach bekannten Methoden, wie z. B. beschrieben von Galwan et al., Arch. Pharmacol. 1990, 342, 221—227 oder Nicholson, Br. J. Pharmacol., 1989, 79, 889—897, beispielsweise nach folgender allgemeiner Methode:

Frisches, intraoperativ gewonnenes Gewebe wird homogenisiert und dann ultrazentrifugiert. Anschließend wird der Überstand gefiltert, abpipettiert und chromatographiert. Die Bestimmung der sPDE erfolgt wie in M. Truss et al: Urology 45(5): 893—901, 1995 beschrieben. Die Bestimmung der Radioaktivität erlaubt die Berechnung der Enzymaktivität in pmol/ml × min. Die Auftragung der Aktivitätskurve erlaubt die Identifikation von Fraktionen, bei denen die Phosphodiesteraseaktivität besonders hoch ist. Die Phosphodiesteraseaktivität eines jeden Peaks zeigt eine unterschiedliche Zusammensetzung bezüglich der Aktivität der verschiedenen Ansätze. Diese spezielle Zusammensetzung der Phosphodiesteraseaktivität läßt eine Zuordnung zu einer spezifischen Phosphodiesterase (sPDE) zu. Ein Inhibitor einer sPDE ist nun diejenige Substanz, deren Konzentration, die nötig ist, um 50% der Substrathydrolyse zu hemmen (IC_{50}), bei der betreffenden Peakfraktion, die die spezifische Phosphodiesterase enthält, um mindestens 20 mal kleiner ist als bei anderen Peakfraktionen. Dazu werden wiederum, wie oben beschrieben, Enzympräparationen hergestellt. Vor der Inkubation der Enzymsätze nach der Peakfraktionen wird aber nun die zu testende Verbindung zugesetzt. Die erneute Bestimmung und Auftragung der Enzymaktivität erlaubt dann gemäß der oben aufgeführten Definition die Identifikation einer Substanz als Inhibitor der spezifischen Phosphodiesterase.

Patentansprüche

1. Verwendung von Inhibitoren der Phosphodiesterase I, IV und V zur Prophylaxe und bei der Behandlung von Prostataerkrankungen, insbesondere der benignen Prostatahyperplasie, der sogenannten Urge-Symptomatik (Drangsymptomatik), der Pollakisurie (häufiges Wasserlassen), der Nykturie (nächtliches Wasserlassen), des abgeschwächten Harnstrahls, der Urge-Inkontinenz (Dranginkontinenz, unwillkürlicher Urinabgang), des Prostatismus und Instabilitäten der Harnblasenmuskulatur.
2. Verwendung von

- 2.1) Vinpocetin: Ethyl apovincamin-22-oat
- 2.2) Trifluoperazin: 10-[3-(4-Methyl-1-piperazinyl)propyl]-2-t rifluormethylphenolthiazin
- 2.3) Phenoxybenzamin: N-Benzyl-N-(2-chlorethyl)-1-methyl-2 phenoxyethylamin
- 2.4) Imipramin: 3-(10,11-Dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-yl)-N,N-dimethylpropylamin
- 2.5) 8-Methoxymethyl-isobutylmethyl-xanthin
- 2.6) 2-O-propoxyphenyl-8-azapurin-6 (M&B

- 22948)
 2.7) Zaprinas
 2.8) Rolipram
 2.9) Denbufyllin
 2.10) RO 20-1724 5
 2.11) Zardaverin
 2.12) Etazolot
 2.13) EMD 54622
 2.14) ORG 30029
 2.15) ICI 163197 10
 2.16) Dipyridamol
 2.17) Zaprinas
 2.18) MY 5445
 2.19) E 4021
 2.20) E 4701 15
 2.21) ER21355
 2.22) FPL— 55712
 2.22) Quinazoline und ihre Trimethoxyderivate
 2.23) Pyrazolopyrimidone
 sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze 20
 gemäß Anspruch 1.
 3. Arzneimittel zur Prophylaxe und Behandlung
 von Prostataerkrankungen, insbesondere der be-
 nigen Prostatahyperplasie, der sogenannten Ur- 25
 geSymptomatik (Drangsymptomatik), der Pollaki-
 surie (häufiges Wasserlassen), der Nykturie (nächt-
 liches Wasserlassen), des abgeschwächten Harn-
 strahls, der UrgeInkontinenz (Dranginkontinenz,
 unwillkürlicher Urinabgang), des Prostatismus und
 Instabilitäten der Harnblasenmuskulatur, enthal- 30
 tend Inhibitoren der Phosphodiesterase I, IV und V.
 4. Arzneimittel gemäß Anspruch 3, enthaltend Vin-
 pocetin, Trifluoperazin, Phenoxybenzamin, Imi-
 pram in, 8-Methoxymethyl-isobutylmethyl-xanthin
 und 2-O-propoxyphenyl-8-azapurin-6 (M&B 35
 22948), Zaprinas, Rolipram, Denbufyllin, RO
 20-1724, Zardaverin, Etazolot, EMD-54622, ORG
 30029, ICI 163197, Dipyridamol, Zaprinas, MY
 5445, E 4021, E 4701, ER 21355, FPL-55712, Quina-
 zoline und ihre Trimethoxyderivate oder Pyrazolo- 40
 pyrimidone.
 5. Verwendung von Inhibitoren der Phosphodiester-
 ase I, IV und V zur Herstellung von Arzneimitteln
 zur Prophylaxe und Behandlung von Prostataer- 45
 krankungen, insbesondere der benignen Prostatah-
 yperplasie, der sogenannten UrgeSymptomatik
 (Drangsymptomatik), der Pollakisurie (häufiges
 Wasserlassen), der Nykturie (nächtliches Wasser-
 lassen), des abgeschwächten Harnstrahls, der Urge-
 Inkontinenz (Dranginkontinenz, unwillkürlicher 50
 Urinabgang), des Prostatismus und Instabilitäten
 der Harnblasenmuskulatur.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

55

60

65

Typisches Elutionsprofil der PDE-Isoformen der humanen Prostata nach Q-Sepharose Chromatographie

